

人类胃器官早期发育机制与体外重构研究获突破

本报讯 清华大学副教授邵玥团队与合作者利用人多能干细胞,首次在体外培养出一种包含胃底和胃窦双极分布的胃器官发育模型,破解了 WNT 信号梯度悖论,建立了微尺度组织定向组装技术,可对类胃囊中不同谱系的组织模块独立开展基因编辑。相关研究成果近日发表于《自然》。

胃是人体内结构精密的消化器官。在胃部结构中,胃底和胃窦两个区域沿着胃的前后轴方向有序分布,分别承担了分泌与消化功能。这一非对称组织图式在人体胚胎发育的第五周逐渐形成。

然而过去 20 年,围绕这种组织图式始终存在一个经典悖论。WNT 信号作为细胞内一个重要的通信系统帮助细胞决定生长、分裂和存活的方式。发育生物学认为,WNT 信号沿前-后轴梯度是递增的,并以此调控各器官前后组织图式的分布。然而胃的非对称发育必须依赖沿前-后轴梯度递减的 WNT 信号梯度。这个“信号梯度悖论”对传统器官发育理论提出了挑战。

研究团队从看似矛盾的信号梯度悖论出发,提出了新思路——胃的前后非对称组织图式发育的背后,可能存在一个尚未被发现的“暗物质”信号源,

也就是新型 WNT 信号中心。

为探究这一假说,研究团队受仿生学启发构建出模拟体内器官发育的三维环境,并采用“多谱系协同发育”策略,利用人多能干细胞首次在体外培养出一种包含胃底和胃窦双极分布的胃器官发育模型(命名为 Gastroid,类胃囊)。该模型重现了早期胃器官沿前-后轴的非对称组织图式发育,并在分子、细胞、组织学及解剖学等多个维度,展现出与人类及小鼠胃发育特征的高度相似性。

该研究首次揭示了神经组织是调控胃器官前后组织图式发育不可或缺的信号中心,其通过与胃上皮组织协

同发育过程中的非对称几何关系,诱发的沿前-后轴递减的 WNT 信号梯度是胃底-胃窦空间图式形成的关键因素。这一发现不仅解决了 WNT 信号梯度悖论,也为在体外构建高保真胃器官模型提供了新的原理和方法。

为进一步解析胃发育中的谱系特异性调控机制,团队基于类胃囊和神经信号中心理论,提出了“人工信号中心”驱动的“乐高式”发育重构策略,建立了微尺度组织定向组装技术。

(陈彬)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09508-8>

中国学者发现 由单基因导致的红斑狼疮

本报讯 浙江大学生命科学研究院、良渚实验室以及东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心等单位的研究人员合作,首次证实人类 PLD4 缺陷可导致系统性红斑狼疮(SLE)并阐明致病机制。该研究不仅拓展了对 SLE 遗传背景的认识,也为未来开展基于基因分型的个体化精准诊疗提供了重要理论依据。相关研究成果近日发表于《自然》。

SLE 是一种常见慢性自身免疫疾病,具有高度异质性,其发病机制复杂且未完全明确。目前科学界已鉴定出 30 余种由单基因突变导致的 SLE 类型,为深入理解发病机制及开发靶向治疗策略提供了重要线索。

通过全外显子组测序,研究团队在 5 例 SLE 肾炎患者中鉴定出 PLD4 基因突变。该突变属于隐性遗传模式,患者的两个 PLD4 等位基因均发生突变,而患者父母仅为突变携带者,并未发病。该研究首次证实了人类 PLD4 基因缺陷与 SLE 发病的直接关联。

研究团队发现,PLD4 缺陷患者的 PLD4 蛋白活性显著降低,就像剪刀“钝”了一样,这一变化介导了过度免疫反应的发生。在这类患者的树突状细胞中,TLR7/TLR9 信号通路及其下游 I 型干扰素的免疫响应明显增强,并伴随多种炎症因子表达水平升高。

为什么仅一个 PLD4 基因突变就能引

发机体的长期炎症?为了回答这一问题,研究人员利用小鼠开展实验,发现 PLD4 蛋白下游有两个蛋白 TLR7 和 TLR9 参与了细胞中重要的免疫信号通路——I 型干扰素信号通路。过多的单链核酸对细胞来说是危险因素,它们有可能是外源细菌或者病毒带入的,也可能是从细胞核“漏”出来的。当 TLR7/TLR9 感知到这些没有被降解的单链核酸后,会向信号通路下游的分子传递“警报”,引导细胞产生 I 型干扰素等细胞因子,从而引发一系列强烈免疫反应。

该研究还进一步回答了为什么 PLD4 缺陷的 SLE 患者的炎症往往发生于肾脏。这与 TLR7 和 TLR9 处于重要的免疫信号通路有关。研究显示,PLD4 缺陷的患者和小鼠,都有 I 型干扰素信号通路过度激活的现象。这提示可以使用一种已知的免疫抑制剂实现对症治疗。研究团队用 JAK 抑制剂巴瑞替尼对 PLD4 缺陷小鼠进行干预,发现它可显著缓解缺陷小鼠体重下降、自身抗体产生及组织炎症等症状。此外,巴瑞替尼还在患者来源的炎症细胞中有效抑制了 I 型干扰素通路的过度激活,为携带 PLD4 突变的 SLE 患者提供了潜在的精准治疗策略。

(崔雪芹 周炜)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09513-x>

本报讯 由中国科学院自动化研究所牵头的联合研究团队在大脑如何“导航”手的运动方面,获得了机理上的发现。他们通过记录猕猴执行自然抓取任务时的神经活动,首次发现在大脑的运动皮层中存在一种类似 GPS (全球定位系统)的神经编码机制,能够在抓取过程中实时表征手在空间中的位置。相关成果近日发表于《自然-通讯》。

灵长类动物的手可以灵巧地执行各种抓取任务,而大脑如何规划和操控这些任务的执行,一直是神经科学的核心问题之一。已有研究表明,大脑海马体中的“位置细胞”能够为身体导航提供空间信息,帮助动物构建认知地图。然而,手等身体部位的活动是否存在类似的导航框架,一直是未解之谜。

研究人员在 4 只猕猴的大脑背侧前运动皮层(PMd)中植入微电极阵列,记录了它们在自然抓取任务中的神经活动,并通过多个摄像头记录猕猴手部的运动轨迹,进而分析 PMd 神经元在抓取任务中的活动模式。

研究发现,在手部处于特定空间位置时,约有 22%的 PMd 神经元活动显著增强,形成了“位置野”。这些神经元能够实时、高效地表征运动中的手位置,仅使用 50 个最活跃的位置神经元,就能以 80%的准确率解码手部运动轨迹。这一结果表明,手位置信息在 PMd 中以“位置野”编码的形式存在,类似于海马体中用于导航的位置细胞。

研究还发现,手位置信息与手的运动方向、速度和抓取目标的位置等信息,在同一个 PMd 神经元群体中共同编码。这种混合编码方式使得大脑能够同时考虑空间信息和运动信息,从而实现高效的运动规划和操控。

该研究为理解大脑如何控制运动提供了全新视角,为脑机接口的设计和机器人运动控制带来了重要启示。

(赵广立)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41467-025-58786-3>

大脑如何「导航」手